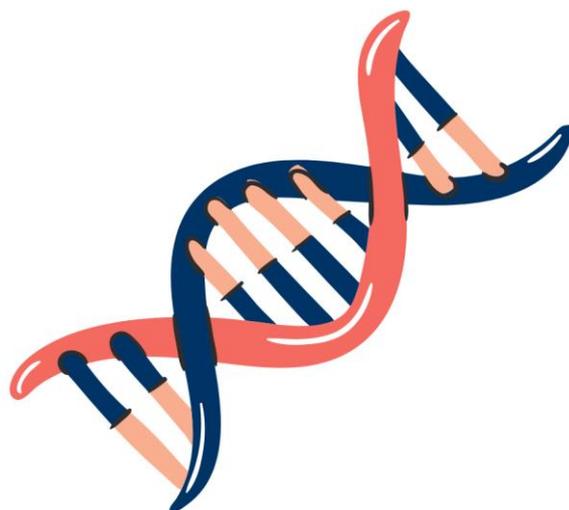


*ATTI*

*TAVOLO TECNICO INTERREGIONALE  
TEST PRENATALI NON INVASIVI (NIPT)*



*Milano, 13 dicembre 2019  
Città metropolitana di Milano - Sala Giunta, Palazzo Isimbardi – Via Vivaio*

# ***INDICE***

*Premesse*

**1. Introduzione**

*Francesca Merzagora*

**2. Il punto di vista delle donne sui NIPT e sulla diagnosi prenatale**

*Nicoletta Orthmann*

**3. Background e scenario a cura degli esperti**

*Francesca Romana Grati*

*Giuseppe Novelli*

*Elsa Viora*

*Achille Iolascon*

**4. Esperienze regionali a confronto**

**4.1 Emilia-Romagna**

*Giuseppe Battagliarin, Kyriakoula Petropulacos*

**4.2 Lombardia**

*Enrico Ferrazzi*

**4.3 Veneto**

*Silvia Manea*

**4.4 Lazio**

*Carla Carducci*

**5. Conclusioni**

*Rinaldo Zanini, Gianfranco Jorizzo*

## **Premesse**

I test prenatali non invasivi (NIPT) sono ormai considerati dalle più importanti Società scientifiche di settore, strumenti di screening utili, innovativi, affidabili in considerazione dell'elevata sensibilità e specificità rispetto alle principali patologie cromosomiche, oltre che non invasivi.

Sul tema sono state prodotte nel 2015 le Linee guida "Screening prenatale non invasivo basato sul DNA (*Non Invasive Prenatal Testing - NIPT*)" dal Gruppo di lavoro del Consiglio Superiore di Sanità, Sezione I che ne analizza gli aspetti tecnici, biologici, etici ed economici, formulando la conclusione "*considerato che il NIPT è il test prenatale non invasivo maggiormente sensibile, è necessario che, a livello centrale (Ministero della Salute, SSN) e regionale (SSR), venga presa in considerazione la sua introduzione come test di prima o di seconda scelta, per il monitoraggio delle principali aneuploidie autosomiche*"<sup>1</sup>.

L'eventuale inserimento dei NIPT nell'attuale percorso di indagini prenatali è un tema all'attenzione di alcune Regioni. In particolare, in Emilia-Romagna la questione è stata oggetto di uno studio condotto tra marzo e giugno 2015 da parte di un Gruppo di lavoro regionale che, con votazione unanime, raccomanda "*l'offerta dei NIPT in sostituzione al test combinato (Bi-Test) nell'attuale percorso prenatale della Regione Emilia-Romagna per la popolazione generale di donne in gravidanza che desiderano sottoporsi a indagini prenatali per la diagnosi di aneuploidie cromosomiche fetali*"<sup>2</sup>.

Sulla medesima tematica è stata presentata nel luglio scorso un'interrogazione parlamentare della Senatrice Maria Rizzotti, sulla scorta delle conclusioni formulate dal Consiglio Superiore di Sanità e dal Gruppo di lavoro regionale dell'Emilia-Romagna, per chiedere al Ministro della salute se non ritenga necessario *assumere iniziative per inserire i test prenatali non invasivi nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza, garantendo così alle donne in gravidanza un accesso equo ed omogeneo su tutto il territorio nazionale alla prevenzione primaria in gravidanza*<sup>3</sup>.

Nello scenario attuale i NIPT sono proposti in regime privatistico, in un contesto deregolamentato e molto eterogeneo in termini non solo economici ma anche di qualità e affidabilità.

Sulla scorta di queste premesse, la Fondazione Onda, da sempre impegnata nella promozione della salute materno-infantile, ha organizzato un tavolo tecnico coinvolgendo esperti del settore e rappresentanti istituzionali per condividere le più aggiornate evidenze scientifiche sui NIPT e alcune esperienze regionali con l'obiettivo di dare un impulso positivo al dibattito etico-scientifico tra tecnici e decisori sulle opportunità offerte da questi test prenatali in termini di riduzione degli accessi inappropriati agli esami diagnostici invasivi.

---

<sup>1</sup>[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2381\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2381_allegato.pdf)

<sup>2</sup><http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/test-prenatali-2015>

<sup>3</sup><http://www.senato.it/japp/bgt/showdoc/showText?tipodoc=Sindisp&leg=18&id=1118781>

## 1. Introduzione

*Francesca Merzagora, Presidente Fondazione Onda*

Onda è un Osservatorio che dal 2005 promuove la medicina di genere a livello istituzionale, scientifico, sanitario-assistenziale e sociale con l'obiettivo di sostenere, tutelare e migliorare la salute, in particolare delle donne, secondo un approccio life-course, declinando attività e progetti sulla base delle specifiche esigenze dei diversi cicli vitali femminili.

Dalle prime evidenze raccolte in campo cardiologico (famoso l'editoriale pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 1991 dalla cardiologa americana Bernardine Healy), sono stati fatti grandi passi in avanti sulla spinta della crescente consapevolezza, sempre più supportata dalle evidenze scientifiche, del valore dell'approccio *gender-oriented* per garantire a ogni persona, uomo o donna, la migliore cura nel segno di una medicina personalizzata. L'ultimo Libro bianco di Onda, presentato a Roma lo scorso novembre, è stato proprio dedicato alla Medicina di genere per ripercorrerne i percorsi evolutivi e analizzarne l'applicazione nei diversi ambiti, descrivendo le diverse esperienze italiane che costituiscono gli snodi della rete a suo supporto.

Da tempo ci occupiamo di salute materno-infantile con un'attenzione particolare ai temi legati alla prevenzione in gravidanza. I NIPT rappresentano una importante opportunità per le donne ma l'offerta, fino a oggi limitata all'ambito privato, rende di fatto l'accesso disomogeneo e svincolato dalle necessarie garanzie di qualità. Sulla scorta di tali considerazioni abbiamo organizzato questo tavolo tecnico interdisciplinare con l'obiettivo di stimolare il confronto tra esperti del settore e rappresentanti delle istituzioni regionali. Partendo dalle quattro realtà rappresentate al tavolo, ci proponiamo di allargare lo scenario e di coinvolgere anche le altre regioni nell'ottica di garantire alle donne un accesso ai NIPT equo e omogeneo su tutto il territorio nazionale.

## 2. Il punto di vista delle donne sui NIPT e sulla diagnosi prenatale

*Nicoletta Orthmann, Coordinatore medico-scientifico Onda*

Le donne nel tempo hanno "rivoluzionato" il loro vissuto rispetto alla gravidanza per un atteggiamento sempre più attento alla consapevolezza della gravidanza e grazie agli incredibili sviluppi della ricerca in ambito non solo clinico ma anche diagnostico. L'introduzione dell'ecografia ha permesso di "conoscere" il proprio bambino, addirittura le nuove apparecchiature tridimensionali consentono di dargli un volto e una forma reali. Ma anche la diagnostica di laboratorio ha fatto enormi passi in avanti nel segno della diagnosi precoce e di una maggior sicurezza. Le possibilità oggi sono tante e rappresentano una preziosa opportunità per le donne; l'importante è che vengano utilizzate in modo appropriato, senza diventare motivo di ulteriori ansie e paure, che possano essere accessibili omogeneamente da tutti e che inducano comportamenti professionali rispettosi della fisiologia.

In questo panorama un'opportunità importante è offerta dai NIPT. È stato dimostrato che, già a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana di gestazione, sono presenti frammenti di DNA di origine fetale (la cd frazione fetale, cfDNA) nel circolo sanguigno materno; questo prezioso materiale, che origina in realtà dalla placenta, si ottiene in modo non invasivo attraverso un semplice prelievo di sangue materno, diventando così utile per la ricerca di patologie cromosomiche. Alcune di queste sono ereditarie ma altre, come la Sindrome di Down, possono insorgere spontaneamente in qualsiasi gravidanza. I NIPT sono test di *screening*, ciò significa che non consentono di formulare una diagnosi ma danno una risposta in termini di *rischio*: attraverso algoritmi dedicati consentono di definire la probabilità che il feto sia affetto da una delle principali trisomie autosomiche (21, 18, 13) o da un'aneuploidia dei cromosomi sessuali. Pertanto, questi test non sostituiscono gli esami diagnostici

invasivi (amniocentesi e villocentesi) ma sono un valido strumento di screening nella pratica clinica per identificare le pazienti con rischio elevato, meritevoli di maggiori approfondimenti dal punto di vista diagnostico con esami invasivi che hanno, anche se raramente, un rischio di danno materno e fetale.

I vantaggi sono la **precocità** (il test può essere effettuato a partire dalla 10<sup>a</sup> settimana di gravidanza), la **sicurezza** (trattandosi di un prelievo di sangue materno periferico e dunque di metodica non-invasiva, non è associata rischi, contribuendo tra l'altro alla maggior serenità della futura mamma) e l'elevata **predittività** (elevata capacità di individuare le gravidanze affette da trisomie fetali, riducendo al minimo il rischio di falsi positivi che potrebbero indirizzare verso indagini prenatali invasive non necessarie).

Per indagare il grado di conoscenza della tematica da parte delle donne, è sufficiente entrare in qualche forum di discussione sul web: emerge come in linea generale ne conoscano l'esistenza ma sia poco chiaro il ruolo di questi test rispetto al test di screening tradizionale e alle indagini prenatali invasive. Dunque, l'**informazione** è il primo, fondamentale, aspetto da valorizzare e promuovere al fine di aiutare le future mamme e i loro partner a formulare nel corso della gravidanza scelte consapevoli e il più possibile serene. Su questo fronte abbiamo lavorato lo scorso anno, in occasione della Giornata nazionale dedicata alla salute della donna, distribuendo negli oltre 190 ospedali Bollini Rosa partecipanti, una breve pubblicazione divulgativa<sup>4</sup>.

Attualmente i NIPT sono offerti in ambito privato, in un regime dunque deregolamentato ed estremamente difforme in termini solo di valore economico ma anche di efficacia clinica. È di pochi giorni fa la notizia relativa all'Emilia-Romagna che annuncia l'offerta gratuita del NIPT a tutte le donne gravide indipendentemente dall'età e dalla presenza di fattori di rischio con l'obiettivo di ridurre il ricorso ad amniocentesi e villocentesi (Quotidiano Sanità, 6.12.19)<sup>5</sup>.

L'altro tema cruciale in ambito di NIPT è dunque quello dell'**accessibilità**. L'offerta del NIPT come **screening pubblico** garantirebbe infatti la regolamentazione del test, l'omogeneità di offerta e l'equità di accesso. Presupposto di tali garanzie è l'utilizzo di test referenziati, basati su dati solidi. Altro aspetto fondamentale è l'offerta del NIPT nell'ambito di un **percorso accompagnato**, in cui sia garantita, come minimo, la consulenza pre e post-test.

### 3. Background e scenario a cura degli esperti

*Francesca Romana Grati, Direttore scientifico Istituto TOMA Advanced Biomedical Assays, Impact Lab Group*

Il NIPT mira a identificare piccoli incrementi della **frazione fetale** (FF = porzione di frammenti di DNA circolanti nel sangue materno derivati dal concepimento, in particolare dal trofoblasto della placenta) dovuti alla presenza della trisomia 21 nel concepimento. La capacità del test di identificare gravidanze trisomiche è strettamente dipendente dal livello di FF: più alta è la FF, maggiore sarà la capacità del test di separare/distinguere i campioni trisomici da quelli non trisomici. Il cut-off dei test è generalmente pari a 4% (anche se alcuni test scendono anche al 2%); se la FF è inferiore a tale valore, i campioni trisomici non vengono identificati in modo affidabile.<sup>6</sup>

Le **tecnologie** attualmente **in uso** si distinguono in due gruppi<sup>7</sup>:

<sup>4</sup>[https://www.ondaosservatorio.it/ondauploads/2018/05/gravidanza\\_web\\_DEF.pdf](https://www.ondaosservatorio.it/ondauploads/2018/05/gravidanza_web_DEF.pdf)

<sup>5</sup>[https://www.quotidianosanita.it/emilia\\_romagna/articolo.php?articolo\\_id=79489](https://www.quotidianosanita.it/emilia_romagna/articolo.php?articolo_id=79489)

<sup>6</sup>Ashoor et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:26–32; Palomaki et al, Genet Med 2011; 13: 913–920; Canick, et al. Prenat Diagn 2013, 33, 1–8.

<sup>7</sup>Grati and Gross, Prenat Diagn. 2019 Jan 9. doi: 10.1002/pd.5391.

- **Mirate** (o targhettate) che comprendono approcci tecnologici differenti, non necessariamente basati su sequenziamento di nuova generazione (NGS). Sono caratterizzati da elevata profondità di analisi e precisione, concentrata su specifici cromosomi critici associati a patologie note o ricorrenti (trisomie 21, 18 e 13, anomalie del numero dei cromosomi sessuali e alcune microdelezioni).
- **Genomiche** che prevedono un sequenziamento massivo tramite NGS. Hanno bassa profondità di analisi distribuita su tutti i cromosomi, ivi compresi quelli di interesse clinico basso/nullo/sconosciuto. Intercettano sbilanciamenti di grande taglia di tutti i cromosomi, rispetto ai quali l'interpretazione e la presa in carico della gravidanza può essere estremamente complessa e l'utilità clinica di uno screening non dimostrata.

Per quanto riguarda la **performance** del test sul DNA fetale, sono state recentemente pubblicate dalla *Fetal Medicine Foundation* delle meta-analisi che ne hanno evidenziato l'elevato livello sia in gravidanze singole che gemellari con valori di sensibilità e specificità oltre il 98% per le trisomie 21. Per le trisomie 13 e 18, assai più rare della 21, i dati non sono ancora consolidati, soprattutto poi nelle gravidanze gemellari.

#### Gravidanze singole

	SENS	RFP
Trisomia 21 n=1,963	99.7%	0.04%
Trisomia 18 n= 563	97.9%	0.04%
Trisomia 13 n= 119	99.0%	0.04%

#### Gravidanze gemellari

	SENS	RFP
Trisomia 21 n=56	98.2%	0.05%
Trisomia 18 n=18	88.9%	0%
Trisomia 13 n= 3	66.7%	0.20%

I test NIPT sono caratterizzati dalla possibilità di fornire risultati non-informativi o non-conclusivi, detti anche, **'no result'**. Le cause dei 'no result' dipendono dal tipo di tecnologia, dalla stringenza dei criteri di qualità adottata dal singolo laboratorio e dalla certificazione del test (CE-IVD o home-brew). A tal proposito, è stato recentemente pubblicato uno studio belga che evidenzia come, in popolazioni di gestanti demograficamente simili, i test 'home-brew' (fatti "in casa" nei singoli laboratori) mostrino un tasso di no result da 3 a 4 volte superiore ai test marchiati IVD, associandosi a un incremento di diagnosi prenatali invasive inutili, di ansietà materna e di consulenze complicate.

Le **cause** di no result possono essere ricondotte a due ordini di problemi<sup>8</sup>:

- qualitativi → **bassa qualità** totale del cfDNA (di origine fetale e/o materno) o dei risultati per cause biologiche/bioinformatiche (vanishing twin dizigoti, mosaicismi, condizioni materne) o tecniche (contaminazione, rottura delle strumentazioni, ...);

<sup>8</sup>Grati FR, Kagan KO. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jul;50(1):134-137; Gil et al, Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Apr 11. doi: 10.1002/uog.17484; de Wergifosse et al, J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Nov 13:1-10. doi: 10.1080/14767058.2019.1686478; Ashoor et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 26–32; Revello et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 698–704; 47: 698–704; Rolnik et al, Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Jan 10. doi: 10.1002/uog.18993; Quezada et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 101–105; Chan et al, BJOG 2017; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15006>; Wang E et al, Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):662-6; Sarno et al Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 705–711; Lee et al, Hum Reprod. 2018 Feb 15. doi: 10.1093/humrep/dey033; Supplement to January 2015, American Journal of Obstetrics & Gynecology, S45-Abstract 65; Pergament et al, Obstetrics & Gynecology, 2014; Palomaki et al, Prenatal Diagnosis 2015; Norton et al, NEJM 2015; Musci, Schmid et al, Oral presentation ISPD 2015; Revello et al, Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 698–704.

- quantitativi → **bassa quantità** totale del cfDNA di origine fetale. I test che misurano la FF e considerano un cut-off minimo del 4% hanno una no result rate di default del 1-2%. Tra i fattori correlati si annoverano: bassa epoca gestazionale, alto peso materno, aneuploidie che danno restrizione placentare (come, ad esempio, la T13 e la T18), gravidanze ottenute da tecniche di procreazione medicalmente assistita, gravidanze gemellari bicoriali/dizigotiche, patologie materne (es. ipertensione cronica, diabete mellito tipo 1 o 2), eparina a basso peso molecolare.

Per minimizzare il tasso di no result, è quindi fondamentale una buona **raccolta anamnestica** da parte del clinico/genetista.

Attualmente ci sono forti pressioni più o meno scientifiche per introdurre – come già successo in altri paesi – il test genomico completo, cosa non raccomandata da nessuna Società professionale. L'estensione dei target cromosomici, rispetto allo standard attuale mirato alla ricerca delle trisomie di rilevanza clinica 21, 13, 18, porta a indagare condizioni patologiche più rare, di minor rilevanza clinica nella popolazione, rispetto alle quali gli studi di validazione sono scarsi e le performance lo sono ancor di più; tutto ciò comporta un alto rischio di falsi positivi, al di là di un persistente rischio residuo di patologia fetale che rimane comunque consistente anche dopo un risultato a basso rischio e che concorre a complicare ulteriormente la gestione clinica. Sulla scorta di ciò, è stato pubblicato un *consensus statement* da parte di opinion leader del settore in base al quale gli operatori sanitari e gli enti erogatori di finanziamenti hanno la responsabilità di assicurare che siano disponibili **dati solidi e strategie di gestione condivise** prima di approvare studi o strategie che incorporano i test genome wide basati su cfDNA nei programmi nazionali di screening rimborsati dai SSN<sup>9</sup>.

Di seguito si riportano le caratteristiche che dovrebbe avere un NIPT per raggiungere gli obiettivi costo-beneficio attesi e non incorrere in rischi medico-legali:

1. Misurare la **frazione fetale** e non riportare il risultato se risulta troppo bassa (tipicamente sotto il 4%). Nelle gravidanze gemellari bicoriali il metodo deve poter misurare la frazione fetale di entrambi e accertarsi che entrambi i gemelli siano rappresentati in modo sufficiente.
2. Avere **marcatura CE-IVD** dell'intero processo, dalla provetta al software di analisi, secondo il Decreto Legislativo 332/2000 (Armonizzazione della legge EU 98/78/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 ottobre 1998).
3. **Essere validato** in studi clinici pubblicati su riviste internazionali e revisionati da pari, inclusivi di tutte le popolazioni di gravidanze a cui si applica il test (singole, gemellari, alto rischio dopo test combinato ...).
4. **Devono essere note le performance** del test (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo) nel laboratorio che lo esegue, tramite validazione interna e audit retrospettivi.
5. **Deve includere solo target cromosomici validati**, clinicamente utili e per i quali esiste un percorso di management clinico approvato dalle società professionali e che consenta alle donne di prendere decisioni consapevoli circa la propria gravidanza.

Giuseppe Novelli, Direttore U.O.C. Laboratorio Genetica Medica - Università di Roma "Tor Vergata"

Alle Linee guida ministeriali sul tema dei NIPT del 2015<sup>10</sup> ha fatto seguito un Gruppo di lavoro "NIPT 2" della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità che nel luglio 2016 ha prodotto il documento "Impatto socio-economico del test cfDNA/NIPT in Sanità pubblica" (Allegato 1).

---

<sup>9</sup>Jani JC, Gil MM, Benachi A, Prefumo F, Kagan KO, Tabor A, Bilardo CM, Di Renzo GC, Nicolaides KH. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Jan;55(1):13-14.; Benn P, Grati FR, Ferreira J. Response to Siermans et al. Genet Med. 2019 Nov 4. doi: 10.1038/s41436-019-0687-7.

<sup>10</sup>Cfr. nota 1.

L'implementazione del cfDNA/NIPT nella pratica clinica può essere realizzata con **due modelli alternativi**: il cfDNA/NIPT come test di prima scelta, a partire dalla 10 settimana di gestazione, in sostituzione dell'attuale Test combinato (**cfDNA/NIPT come screening universale**) oppure essere riservato a una specifica sottopopolazione individuata con lo screening combinato (**Test contingente**). Indipendentemente dal tipo di modello, è fondamentale, come da anni raccomanda il Ministero, che il test sul DNA fetale sia offerto nell'ambito di un **percorso di consulenza pre- e post-test**; è stato infatti dimostrato che la comprensione delle potenzialità e dei limiti del test è fortemente compromessa, in assenza di consulenza.

Nel documento ministeriale del 2016, a fine esemplificativo della diffusione del cfDNA/NIPT e del suo impatto economico sui servizi sanitari, è stata riportata la situazione vigente in alcuni ordinamenti giuridici particolarmente rappresentativi (Stati Uniti, Canada, Belgio, Svizzera), anche con l'obiettivo di valutare le scelte alternative che sono state effettuate. Per approfondimenti si rimanda al documento integrale qui allegato, completando la rassegna con un recentissimo lavoro spagnolo. È stata nello specifico condotta un'analisi costi-benefici per il SSN spagnolo, mettendo a confronto le tre strategie di screening prenatale per la trisomia 21<sup>11</sup>: test combinato, test combinato + cf/DNA NIPT per le donne risultate ad alto rischio, cf/DNA NIPT come test di screening universale. Queste sono risultate le conclusioni: 1) l'uso del NIPT come test di prima linea nello screening prenatale di Trisomia 21 al costo di 550 euro sembra essere più efficace, perché aumenta il numero di Trisomia 21 rilevate e riduce il numero di interruzioni di gravidanza secondarie a procedure invasive, ma ha costi molto più elevati; ha il potenziale di essere l'alternativa migliore da un punto di vista del rapporto costi/efficacia se il prezzo scendesse almeno a 150 euro; 2) l'uso del NIPT come test secondario allo screening del 1° e del 2° trimestre si pone come la strategia dominante da un punto di vista del rapporto costi/efficacia se il cut-off dell'alto rischio fosse abbassato a 1:500.

Il Gruppo di lavoro ha poi analizzato le diverse opzioni di implementazione del test e le **evidenze di costo efficacia e di budget impact** sul test cfDNA/NIPT, simulando i costi per ciascun modello in Italia (popolazione campione di 500.000 gravidanze, assimilabile al panorama italiano). A seconda degli scenari individuati, il test contingente produrrebbe un costo aggiuntivo di 6.7/16.5 milioni di € in più, mentre l'effetto economico dell'offerta come screening universale sarebbe decisamente superiore (tra i 52.9 e i 61.9 milioni di €). L'utilizzo del cfDNA/NIPT come screening contingente dopo il Test combinato (eseguito da operatori certificati) ha dunque un limitato impatto complessivo sulla spesa sanitaria, a differenza dello screening universale. Chiaramente si prospetta per il futuro una riduzione del costo del test.

Il Gruppo di lavoro raccomanda pertanto che il cfDNA/NIPT venga preso in considerazione per la sua implementazione a livello nazionale e per l'**inclusione nei LEA**, secondo il **modello di screening contingente** dopo il Test combinato.

La condizione irrinunciabile è l'utilizzo di **test validati e qualificati**, dunque sottoposti a rigorosi e documentati processi di validazione scientifica e qualificazione rispondente a precisi requisiti. È pertanto opportuno che siano **laboratori accreditati e con esperienza specifica** ad effettuare i test. Gli standard di specificità e sensibilità del test devono essere, infatti, acquisiti anche dalla propria esperienza. Il nostro laboratorio ha effettuato in cinque anni oltre 12.400 NIPT che hanno permesso solo adesso di raggiungere gli standard internazionali richiesti.

---

<sup>11</sup>Bayòn JC et al., The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National Health Service: a cost-effectiveness analysis, *Cost Eff Resour Alloc* (2019) 17: 6. <https://doi.org/10.1186/s12962-019-0173-8>.

Elsa Viora, Presidente AOGOI Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani e delegata SIGO, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

Lo screening prenatale, consolidato nell'arco di trent'anni, prevede una serie di passaggi in cui l'ecografia rappresenta uno step essenziale, come riconosciuto da linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali<sup>12</sup>.

L'**ecografia a 11-13 settimane** permette, infatti, di:

- verificare che il feto sia vivo,
- diagnosticare se è una gravidanza singola o gemellare (e se gemellare, porre diagnosi di monocoriale oppure bicoriale),
- identificare alcune malformazioni grossolane (anencefalia, oloprosencefalia, onfalocele...),
- misurare la translucenza nucale,

e, quindi, dopo aver ottenuto tutte queste informazioni, eseguire un **counselling appropriato**.

La **translucenza nucale** (Nuchal Translucency - NT) è un marker importante non solo di anomalie cromosomiche fetali (trisomia 21, 18, 13; monosomia X, triploidia) ma anche di esito sfavorevole della gravidanza e di malformazioni fetali.

I test "**tradizionali**" (integrato e combinato) hanno questi punti di forza:

1. Prevedono l'ecografia a 11-13 settimane con la misurazione della NT come parte integrante.
2. Dosano ormoni feto-placentari che forniscono informazioni complementari al solo calcolo del rischio di trisomia 21.
3. Rilevano anomalie cromosomiche oltre alla trisomia 21, 18, 13 e 45,X (13.5% delle anomalie cromosomiche rilevate sono diverse da quelle sopraelencate - dati piemontesi).
4. Il risultato c'è sempre: non ci sono test non informativi. Il dato diventa particolarmente importante nelle donne sovrappeso, per esempio, in cui il numero di test "no call" è più frequente.

Tutti questi aspetti devono essere tenuti in considerazione nella valutazione di quale ruolo potrebbero rivestire i NIPT rispetto ai test di screening tradizionali e alla modalità di implementazione, soppesando le **informazioni che si potrebbero perdere** adottando il solo test cfDNA/NIPT come screening universale.

Sui test di screening tradizionali, proprio perché i laboratori sono pubblici e concentrati in realtà organizzative che raggruppano più ospedali, ci sono molti **controlli esterni in termini di sensibilità e specificità**. Ciò al momento avviene molto più raramente per i NIPT, dove i dati disponibili sono presentati da laboratori privati.

Achille Iolascon, Presidente Eletto SIGU Società Italiana di Genetica Umana

Lo scenario attuale dei NIPT vede protagoniste ditte private che producono tecnologie e le vendono al pubblico, un pubblico che – per ovvi motivi – è particolarmente sensibile e ricettivo. L'offerta economica è estremamente difforme e di fatto rappresenta un ostacolo all'equità di accesso. Se parliamo però di "test di screening", l'accesso deve essere garantito a tutte le donne indipendentemente dalla disponibilità economica.

La **consulenza genetica** prenatale, fornita dal genetista medico, è fondamentale e deve essere diretta alla **coppia**, mirata alla spiegazione del significato del test, dell'interpretazione del suo risultato negativo o positivo

---

<sup>12</sup>Linee Guida AOGOI 2009, Linee Guida Gravidanza fisiologica ISS 2010, Linee guida SIEOG 2015, Consensus statement Isuog 2017.

e dei suoi limiti (espressività variabile/penetranza incompleta; nessun test genetico ha una sensibilità del 100%; la negatività del test non esclude la patologia).

Deve essere costruito un **percorso** sulla base delle risorse disponibili, definito attraverso un modello capace di integrare le conoscenze e le esperienze consolidate con le nuove tecnologie e che preveda dalla fase di pre-test alla fase di post-test il coinvolgimento attivo della coppia.

## 4. Esperienze regionali a confronto

### 4.1 Emilia-Romagna

*Kyriakoula Petropulacos, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare e Giuseppe Battagliarin, Presidente Commissione Nascita*

Nel 2015 la Commissione Nascite in Emilia-Romagna ha creato un gruppo multidisciplinare di esperti per approfondire il tema dei NIPT con l'obiettivo di formulare, utilizzando il metodo GRADE, raccomandazioni per la pratica clinica sull'utilizzo e inserimento dei nuovi test genetici nell'attuale percorso di indagini prenatali.

Il gruppo è partito dalla revisione sistematica della letteratura, necessaria per rispondere ai quesiti di ricerca:

- 1) i NIPT dovrebbero sostituire il test combinato?;
- 2) i NIPT dovrebbero essere utilizzati in aggiunta al test combinato per le donne identificate ad alto rischio (superiore 1/250)?

La votazione è risultata in un consenso unanime nel raccomandare l'offerta dei **NIPT in sostituzione al test combinato** nel percorso prenatale della Regione Emilia-Romagna per la popolazione generale di donne in gravidanza che desiderano sottoporsi a indagini prenatali per la diagnosi di aneuploidie fetali. Il documento è stato redatto a fine 2015.

Successivamente L'Emilia-Romagna è entrata a far parte di un gruppo di studio Europeo che, mediante un'analisi di *Health Technology Assessment*, ha definito quali potessero essere le modalità di impiego del NIPT. Le posizioni che ne sono scaturite sono due:

- la prima a favore dell'utilizzo in prima linea del test combinato ed eventualmente poi, sulla scorta di un risultato di rischio alto o intermedio, del NIPT;
- la seconda a supporto dell'implementazione del NIPT come screening universale. Rispetto a questo si pone la questione se sia efficace utilizzare un test meno sensibile prima per poi utilizzare uno più sensibile, considerando i casi che andrebbero persi. D'altra parte, il test combinato consente di raccogliere molte altre informazioni utili.

In Emilia-Romagna questo lungo e articolato percorso di studio e confronto tra professionisti ha portato ad avviare l'offerta dei **NIPT come test di screening universale**. Si partirà con una prima fase di validazione real-life condotta in un laboratorio pubblico già identificato, unico per tutta la regione e che utilizzerà una tecnologia mirata. Già è stato individuato il Soggetto che parteciperà, poi sarà aperta la gara. A termine della prima fase, il NIPT sarà esteso gratuitamente a tutta la popolazione. Questo processo sarà seguito per due anni dal Comitato Tecnico scientifico regionale.

Sono in corso attività di formazione e aggiornamento dei professionisti afferenti all'ambito pubblico e privato e di informazione delle donne e delle coppie.

Considerando la tutela della gravidanza e i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) da garantire a tutte le donne, il NIPT come test di screening universale vi rientra a pieno titolo.

Per quanto riguarda l'aspetto economico, l'utilizzo del NIPT come test universale, considerando una copertura del 70%, non comporta costi aggiunti per il sistema sanitario rispetto a quelli attualmente sostenuti per test

combinato e indagini invasive che ne conseguono, dal momento che il NIPT, più sensibile, ridurrebbe l'accesso inappropriato. La significativa riduzione del numero di indagini invasive dovrà portare a una riorganizzazione logistica con concentrazione dei punti di accesso alla prestazione.

Altro aspetto logistico-organizzativo riguarda l'adeguamento della disponibilità nei laboratori di personale specializzato nella citodiagnostica rispetto alla domanda.

## 4.2 Lombardia

Enrico Ferrazzi, Direttore della UOC di Ostetricia Mangiagalli, IRCCS Fondazione Ca' Granda Policlinico di Milano - Università degli Studi di Milano

La Regione Lombardia ha appena istituito una Commissione di lavoro sui NIPT, presieduta dal sottoscritto e dalla Professoressa Vergani.

Nello screening del primo trimestre della gravidanza è cultura diffusa tra gli operatori che quello relativo alle aneuploidie cromosomiche sia uno degli aspetti e non quello più importante. Ci sono, infatti, patologie molto più frequenti per le quali **resta fondamentale l'ecografia ostetrica esperta** e il dosaggio di analiti che non correlano con aneuploidie cromosomiche (es. anomaly scan, studio della placenta e delle arterie uterine, identificazione di condizioni di rischio di sindrome metabolica).

Rispetto al tema legato ai costi, un paio di anni fa è stato costruito un modello riferito al territorio milanese, stimando di avere, su 11mila nati, 116 bambini affetti da trisomia 21. In tabella si riportano i costi simulati rispetto alle diverse tipologie di screening.

TEST	Popolazione gravide Milano 2012	Costo totale	N. Tri 21 diagnosticati	N. Tri 21 non diagnosticati	N. Aborti Previsti
Età materna	10.161 (≥35)	€4.065.000	90/106	16/106	51-102
Test combinato	22.154	€2.659.000	95/106	11/106	6-12
Età materna + Test combinato	10.161 (≥35) 11.993 (<35)	€5.723.000	104/106	2/106	54-108
Test del DNA fetale	22.154	€5.538.000	105/106	1/106	0,5-1
<b>Test combinato(*) + Test del DNA fetale</b>	22.154	<b>€3.756.000</b>	<b>104/106</b>	<b>2/106</b>	<b>0,5-1</b>
NOTE Costo test combinato 100€-Costo amniocentesi 400€-Costo test DNA fetale 250€-N. Down atteso sulla popolazione gravide Milano 2012 106-Rischio aborto da amniocentesi 0,5/1%-					
(*) rischio intermedio 1/100-1/2000 = 20%					

L'implementazione dei NIPT nell'ambito del percorso della gravidanza richiederà un'azione coraggiosa da parte della Regione, come a suo tempo fatto per lo screening neonatale delle malattie metaboliche, per le quali è stato identificato un unico laboratorio. Nel caso dei NIPT, l'obiettivo sarebbe di identificare tre poli su cui investire per disporre di grandi volumi in un'ottica di ottimizzazione dei costi e della qualità delle prestazioni.

### 4.3 Veneto

*Silvia Manea, Dirigente medico presso il Coordinamento Malattie Rare-Registro Nascita della Regione del Veneto (in rappresentanza del Dottor Paolo Turri e della Professoressa Paola Facchin)*

La Regione conta quasi 35mila nati/anno e 43mila gravidanze/anno di cui 80% esitano in parto, 10% in interruzione volontaria di gravidanza (IVG) e il restante 10% in aborto spontaneo.

Per quanto riguarda le indagini prenatali, come servizio sanitario regionale, il Veneto assicura quanto rappresenta un diritto per la donna secondo i LEA nazionali, cioè l'ecografia morfologica e le indagini invasive (amniocentesi e villocentesi). Queste ultime vengono scelte, secondo le indicazioni dei LEA, nel 10% dei casi delle donne che partoriscono (dati 2018), risultando ad oggi equamente distribuite tra amniocentesi e villocentesi. Per quanto riguarda l'ecografia morfologica, il LEA è garantito con copertura pressoché totale: il 98% delle donne che partoriscono (dati 2018) l'ha eseguita. Nel contempo, incrociando i dati delle ecografie morfologiche positive con le diagnosi effettive di malformazioni, risulta una sensibilità bassa, pari al 17%, quindi con un alto numero di falsi negativi. La specificità, invece, è elevata. Il valore predittivo positivo è pari al 64%, quindi circa 1 donna ogni 3 riceve diagnosi di sospetta anomalia all'ecografia morfologica con feto sano alla nascita. Inoltre, dei casi accertati di malformazioni, 1/3 esita in IVG e i restanti 2/3 in gravidanze portate a termine.

Attualmente nella Regione Veneto è in corso una istruttoria per valutare un'eventuale integrazione ai LEA in merito ai test prenatali di screening non invasivi quali test combinato o altro ed è in discussione un percorso di riqualificazione dell'ecografia morfologica attraverso l'accreditamento delle strutture, la certificazione dei professionisti e il monitoraggio dei risultati.

Nell'ambito dell'istruttoria per identificare il test di screening da garantire alle donne assistite in Veneto, è stata fatta una simulazione sulla base dei dati CEDAP (gravidanze 43.615; nati 35.086) e dell'incidenza della Sindrome di Down (0.3%), facendo riferimento ai costi riportati nel documento prodotto dall'Emilia-Romagna i cui risultati, sia in termini di ICER che di indicatori di salute, si riportano nella tabella in calce.

Oltre agli aspetti economici, è necessario considerare i risultati di salute e i costi sociali, che non sono sempre facili da valutare e quantificare, soprattutto passando da un livello teorico e che riguarda il singolo, ad un piano di popolazione reale e concreto.

L'esperienza in merito all'ecografia morfologica ci insegna che è necessario, oltre a garantire un diritto, monitorare strettamente gli esiti, accreditare le strutture, certificare i professionisti, per ridurre la variabilità intra-operatore e per valutare la performance reale rispetto alla teorica.

Nell'ipotesi di programmare un'offerta attiva di screening prenatale non invasivo, sia esso combinato, basato su DNA fetale o a più livelli, è necessario valutare come dare un'**informativa corretta** alle donne e alle coppie in merito alle possibilità e ai limiti di tali procedure (quali diagnosi sono possibili e quali no, con quali limiti, la necessità della conferma diagnostica tramite indagini invasive, la possibilità comunque di falsi positivi e falsi negativi, ecc.) in modo da avere un consenso pienamente informato.

Inoltre, è necessario valutare appieno l'effetto in popolazione, anche analizzando e quantificando, per quanto possibile, i **costi umani e non solo economici** dell'applicazione dei diversi modelli ipotizzati (falsi positivi, falsi negativi, indagini invasive, ecc.). Infine, come riportato precedentemente, per valutare l'effetto concreto e non solo teorico, è necessario che un'eventuale sistema di screening che si volesse implementare sia monitorato strettamente nella sua efficacia in termini di esiti di salute e che venga implementato un **sistema di qualità** che accrediti le strutture e certifichi i professionisti.

	AMNIOCENTESI ≥35 ANNI	TEST COMBINATO (a tutte) (cut-off: >=1:250)	TEST cffDNA (a tutte)	TEST combinato con 3 livelli (Alto rischio: >=1:10; Rischio Intermedio: 1:11-1:1000; Basso rischio: <=1:1001)  Se Rischio intermedio TEST cffDNA
Falsi positivi	15.095	3.480	1.349	536
Veri positivi	85	105	113	110
% inviati all'amniocentesi	35%	8%	3%	1%
n° aborti attesi in seguito ad amnio (1%):	152	36	15	6
Costo Totale x test e amniocentesi su T+	14.193.126 €	7.887.579 €	26.270.685 €	10.225.814 €
Costo medio per gravidanza	325 €	181 €	602 €	234 €
Delta costo (rispetto a Test età)		-6.305.547 €	12.077.559 €	-3.967.312 €
Delta casi (rispetto a Test età)	Riferimento	20	28	25
ICER (rispetto a Test età)		-316.846 €	432.872 €	-156.471 €

#### 4.4 Lazio

*Carla Carducci, Professore Associato Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma "La Sapienza" (in rappresentanza Prof. Alessandra Barca)*

Attualmente la Regione non ha ancora affrontato questo problema, anche se esiste già un tavolo tecnico che sta discutendo sull'implementazione del NIPT nell'attuale percorso della gravidanza.

Rispetto al tema, tra gli aspetti cruciali rientrano la centralizzazione regionale dei laboratori e la loro certificazione. Per il superamento delle diseguaglianze territoriali e dei protocolli applicativi, si suggerisce di ispirarsi a un modello già esistente: quello dello screening neonatale. A tal riguardo, esiste un organo di guida e controllo a livello nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità, che è il Centro di Coordinamento. Tale organo ha il compito di raccogliere i dati e gli esiti di tutti i laboratori e di sottoporli al vaglio di un collegio interdisciplinare per effettuare una valutazione di qualità, nonché di fornire linee di indirizzo che tendono ad armonizzare i comportamenti e i protocolli su tutto il territorio nazionale. Tale modello si è rivelato efficace nell'ambito dell'applicazione delle normative per lo screening neonatale e può essere riprodotto anche in altri campi.

#### 5. Conclusioni

*Rinaldo Zanini, Gianfranco Jorizzo*

Questo tavolo di lavoro rappresenta un'occasione importante; verte su un tema tecnico, legato all'utilizzo di un test di tecnologia avanzata, ma che si inserisce in un percorso complesso che vede coinvolti professionisti anche del territorio e che dovrebbe cominciare ancora prima della gravidanza.

Dalle principali Società scientifiche è stato riconosciuto il valore dei NIPT quali strumenti di screening affidabili, in considerazione dell'elevata sensibilità e specificità rispetto alle principali patologie cromosomiche.

Passando dalla teoria alla pratica clinica, la questione principale da affrontare riguarda le **modalità di implementazione di questo strumento di screening rispetto al test tradizionale**: il NIPT deve essere introdotto come test universale o come test contingente?

Al tavolo sono state portate esperienze diverse. Il Gruppo di lavoro ministeriale raccomanda l'utilizzo dei NIPT come screening contingente dopo il test combinato, mentre la Regione Emilia-Romagna ha introdotto, con una prima fase pilota, l'utilizzo dei NIPT come test di screening universale.

Nella discussione tra esperti e rappresentanti regionali sono emerse alcune criticità:

- la valutazione del **rapporto costo-beneficio** dei NIPT è complessa e pone problemi nella comparazione tra le diverse esperienze, a fronte dell'elevato numero di variabili coinvolte (tra cui, principalmente, il costo di falsi negativi), non parimenti tenute in considerazione nei diversi modelli di implementazione e simulazione.
- queste nuove metodologie aprono la strada a **nuove informazioni** e dunque aumenta il numero di patologie genetiche potenzialmente indagabili; ciò però pone problematiche, anche etiche, sulla effettività legittimità e utilità di screenare malattie rare o ultra-rare con test non validati, o ricercare varianti genetiche ad oggi non conosciute e condizioni materne che inevitabilmente vengono identificate in modo incidentale quanto più si estende l'analisi a target genetici al di fuori delle trisomie comuni tramite approcci 'genomici'.
- l'introduzione dei NIPT rende necessaria un'azione di **riorganizzazione dei servizi** con la **centralizzazione dei laboratori** in un numero limitato di strutture (come avvenuto in alcune regioni, come la Lombardia, per lo screening neonatale delle malattie metaboliche) e deve inserirsi in un **percorso di consulenza genetica**. Questo si scontra con la mancanza di genetisti medici e di personale di laboratorio specializzato.  
Nella pratica clinica, nell'ottica di ottimizzare i tempi dell'informazione, sono state adottate strategie alternative ai colloqui individuali attraverso consulenze genetiche pre-test di gruppo. All'estero sono stati sperimentati modelli basati sull'erogazione comune e standardizzata di informazioni attraverso l'utilizzo di video, chatbot ...

A ciò si aggiungono altre importanti considerazioni:

- L'offerta in **ambito pubblico** dei NIPT deve essere a garanzia di processi di **validazione e certificazione** delle metodologie impiegate.
- La valenza e il **ruolo dell'ecografia ostetrica esperta** nel primo trimestre è stata condivisa collegialmente dai partecipanti al tavolo. Il NIPT non può pertanto sostituirsi all'indagine ecografica. Resta ancora da definire se, invece, possa essere considerato un test sostitutivo dello screening combinato, dal momento che quest'ultimo consente di raccogliere, attraverso lo studio ecografico, molte altre informazioni che non sono correlate all'assetto cromosomico e dunque al rischio delle principali aneuploidie autosomiche.
- Aspetto su cui è necessario lavorare in un'ottica di implementazione dei NIPT è l'**informazione corretta** alla donna, alla coppia, ivi compresi gli esiti che dovrebbero essere inseriti nelle informative per il consenso. La centralizzazione dei laboratori consentirebbe di conoscere sensibilità e specificità della metodica e potrebbe essere utile, in tal senso, inserire i NIPT anche nel CEDAP che peraltro è in fase di discussione e rivalutazione.
- L'utilizzo per lo screening dei due test – combinato e NIPT – in sequenza, oltre all'incremento dei **costi**, comporterebbe problemi comunicativi e **carichi di consulenza**.
- Esiste una **quota di no-result nei NIPT** al primo prelievo (3-5% circa) a differenza del test combinato in cui è sempre ottenibile un risultato. La ripetizione del test consente, però, di ottenere una risposta nell'80% dei casi, ridimensionando drasticamente la quota dei no-result (1%). Il problema del rischio di "perdere" delle

donne in questo secondo passaggio potrebbe essere ovviato dal prelievo di un campione di riserva per un test combinato di back-up in sede di primo prelievo.

Il presente documento, condiviso con tutti i partecipanti al tavolo tecnico, sarà inviato alle Parlamentari delle Commissioni Igiene e Sanità del Senato e Affari Sociali della Camera, agli Assessori alla Salute regionali e alle Commissioni regionali Sanità con l'obiettivo di condividere le esperienze messe in campo in alcune Regioni e sollecitare il dibattito sul tema della possibile implementazione di uno screening prenatale non invasivo a livello nazionale, definendone i criteri, le fasi, i diritti, le risorse e le metodologie.

Proprio su questo tema si è espresso a gennaio il Viceministro alla Salute Pierpaolo Sileri, rispondendo all'interrogazione presentata dalla Senatrice Maria Rizzotti (citata nel paragrafo introduttivo), assicurando che la proposta di inserimento della prestazione sarà sottoposta alla Commissione nazionale per l'aggiornamento dei **LEA** e la promozione dell'appropriatezza del SSN<sup>13</sup>.

Nel 2017 la translucenza nucale è stata inserita nei LEA come test combinato per lo screening del primo trimestre di gravidanza, un passaggio di fondamentale importanza che ne riconosce l'appropriatezza ma ad oggi resta il problema della **disomogeneità di accesso**, dovuto, come noto, alla mancata emanazione del tariffario delle prestazioni ambulatoriali. Si coglie l'occasione, con il presente documento, di portare all'attenzione della Commissione la necessità non più derogabile di pubblicazione del nuovo nomenclatore tariffario per rendere effettivi i nuovi LEA in tutto il territorio nazionale.

---

<sup>13</sup> Quotidiano Sanità, 9.01.20202

[https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo\\_id=80126](https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=80126)

*Grazie al contributo incondizionato di*

